

Overdracht van *CYP2D6* genotyperingsuitslagen voor psychiatrische patiënten naar huisarts en openbare apotheek

Mirjam Simoons MSc, apotheker/onderzoeker

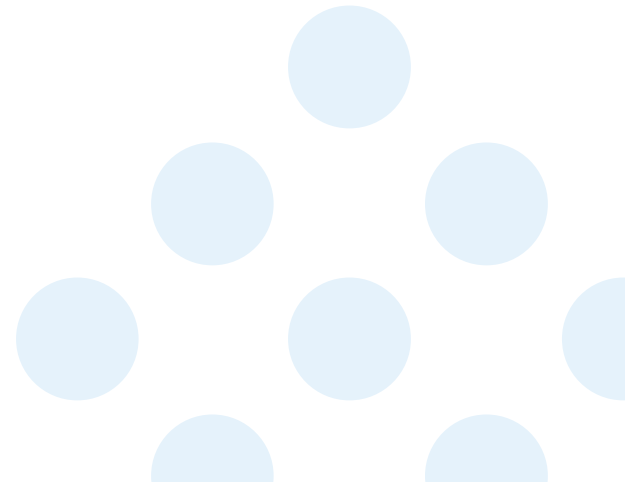
Simoons et al. *Pharmacogenomics* 2017



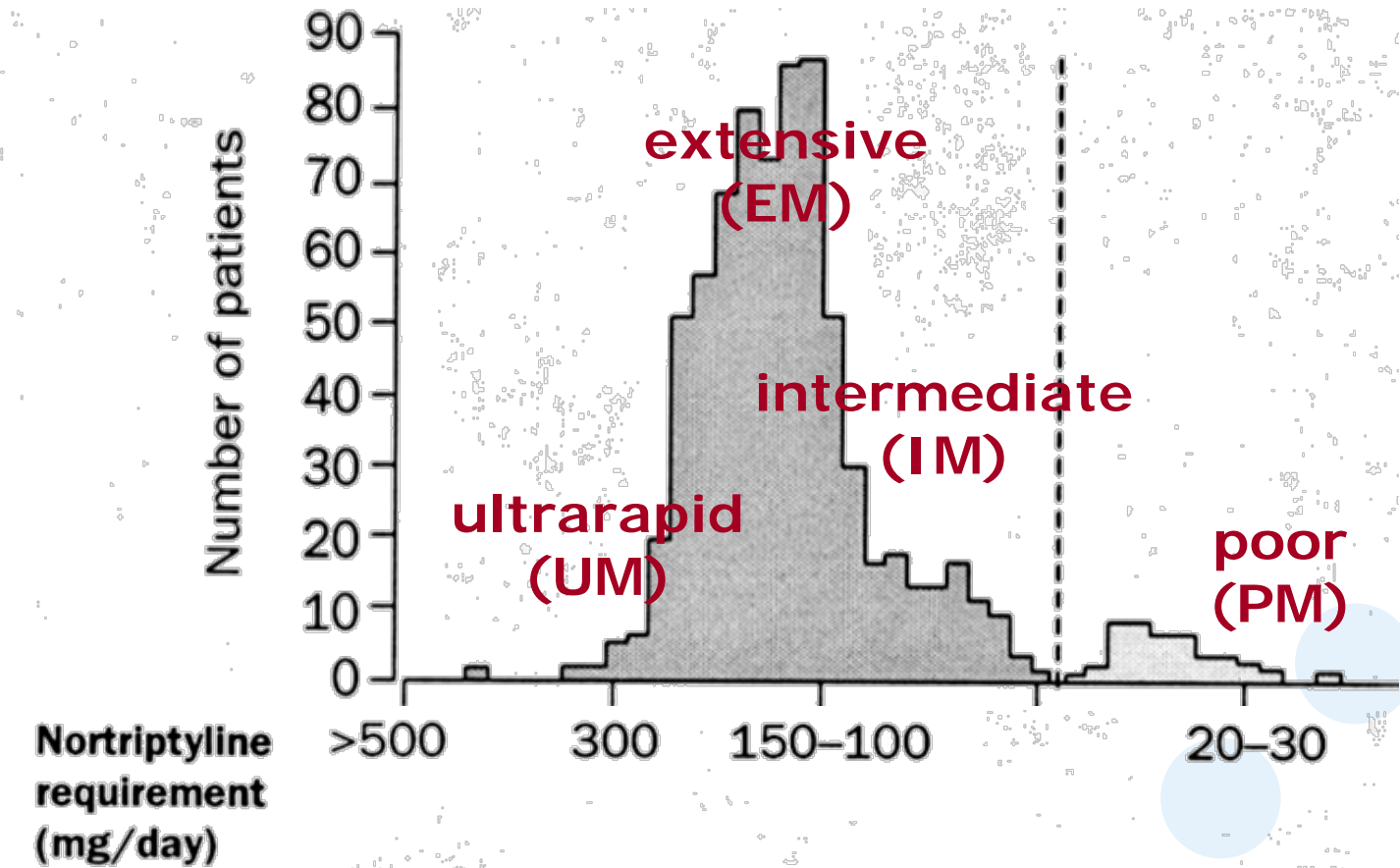
Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	Geen

***CYP2D6* genotyperingsuitslagen voor
psychiatrische patiënten zouden standaard
digitaal moeten worden overgedragen van
het lab naar huisarts en apotheek**



CYP2D6 en dosis



Doseerrichtlijnen

REPORTS

Table 1 Results for CYP2D6

Drug	Subjects (N)	Genotype or phenotype	Level of evidence	Clinical relevance	Gene–drug interaction	Therapeutic (dose) recommendation	References
Nortriptyline	270	PM	3	C	Yes	Reduce dose by 60% and monitor nortriptyline + 10-hydroxynortriptyline plasma concentrations	122–127
		IM	4	C	Yes	Reduce dose by 40% and monitor nortriptyline + 10-hydroxynortriptyline plasma concentrations	122–124, 126, 128–132
		UM	3	C	Yes	Select alternative drug (e.g., citalopram, sertraline) or increase dose by 60% and monitor nortriptyline + 10-hydroxynortriptyline plasma concentrations	39, 123, 124, 128

Introductie

Methoden

Resultaten

Conclusies

Onderzoeksvragen

1. In hoeverre zijn *CYP2D6*-genotyperingsuitslagen beschikbaar in de medische dossiers bij huisartsen en apothekers?
2. Beïnvloedt de registratie van de *CYP2D6*-genotyperingsuitslag de dosering van psychofarmaca die door *CYP2D6* gemetaboliseerd worden, zoals voorgesteld in de KNMP/WINAp-richtlijnen?

Introductie

Methoden

Resultaten

Conclusies

Geno-/fenotype nog bekend?

URS Medicatieoverzicht 2.0

Versie 0.8 - definitief

26 februari 2013

Pagina 28 van 28



Medicatieoverzicht per: 30-jun-2012

Patient	dhr. P. Jansen	BSN	1587965423	Gecontroleerd door zorgverlener	√	Afgegeven door: Zorgverlener Straat 5 1598 FG Utrecht Tel: 030-11122333
Adres	Straat 2	Geb Datum	15-nov-1942	Geverifieerd met patiënt/ mantelzorger	√	
Postcode & Plaats	1234 AB Stadje	Geslacht	M	Patiënt heeft innameschema	□	
Telefoon	016-4567892	Lengte/Gew.	198cm/ 85kg			
		Datum gew.	15-nov-2012	Startdatum laatste klinische opname	nvt	

Intoleranties, Contra indicaties, Allergieën (ICA)

Omschrijving	Type	Startdatum	Einddatum	Opmerking	Geverifieerd	Melder
Diabetes	CI	17-jan-2012			√	Dr. Bibber, 06010859

Huidige medicatie

Geneesmiddel (op ATC code)	Type	Startdatum	Einddatum	Afgeleverd tot	Dosering	Toelichting	TW	Bron
Metoprolol 50 mg tabletten		1-jun-2012	1-okt-2013		1x daags 1 stuk			Dr. Bibber, 06010859
Metoprolol 50 mg PCH tabletten		15-jun-2013		15-sep-2013				Dr. Bibber, 06010859

Recent beëindigde medicatie (gedurende meest recente ziekenhuisopname/ gedurende afgelopen 90 dagen)

Geneesmiddel (op ATC code)	Type	Startdatum	Einddatum	Afgeleverd tot	Dosering	Toelichting	TW	Bron

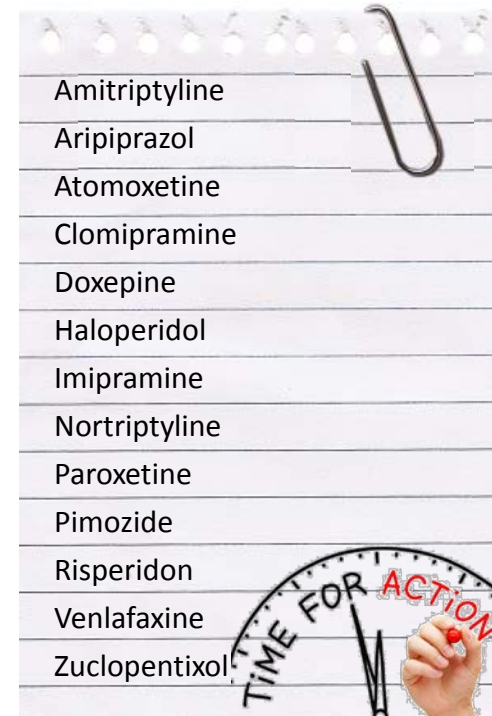
Introductie

Methoden

Resultaten

Conclusies

Daily Defined Doses/patiëntjaar



$$\frac{(\# \text{stuks} * \text{sterkte per stuk}) / \text{DDD}}{\text{totaal \# dagen gebruik}} * 365.25$$

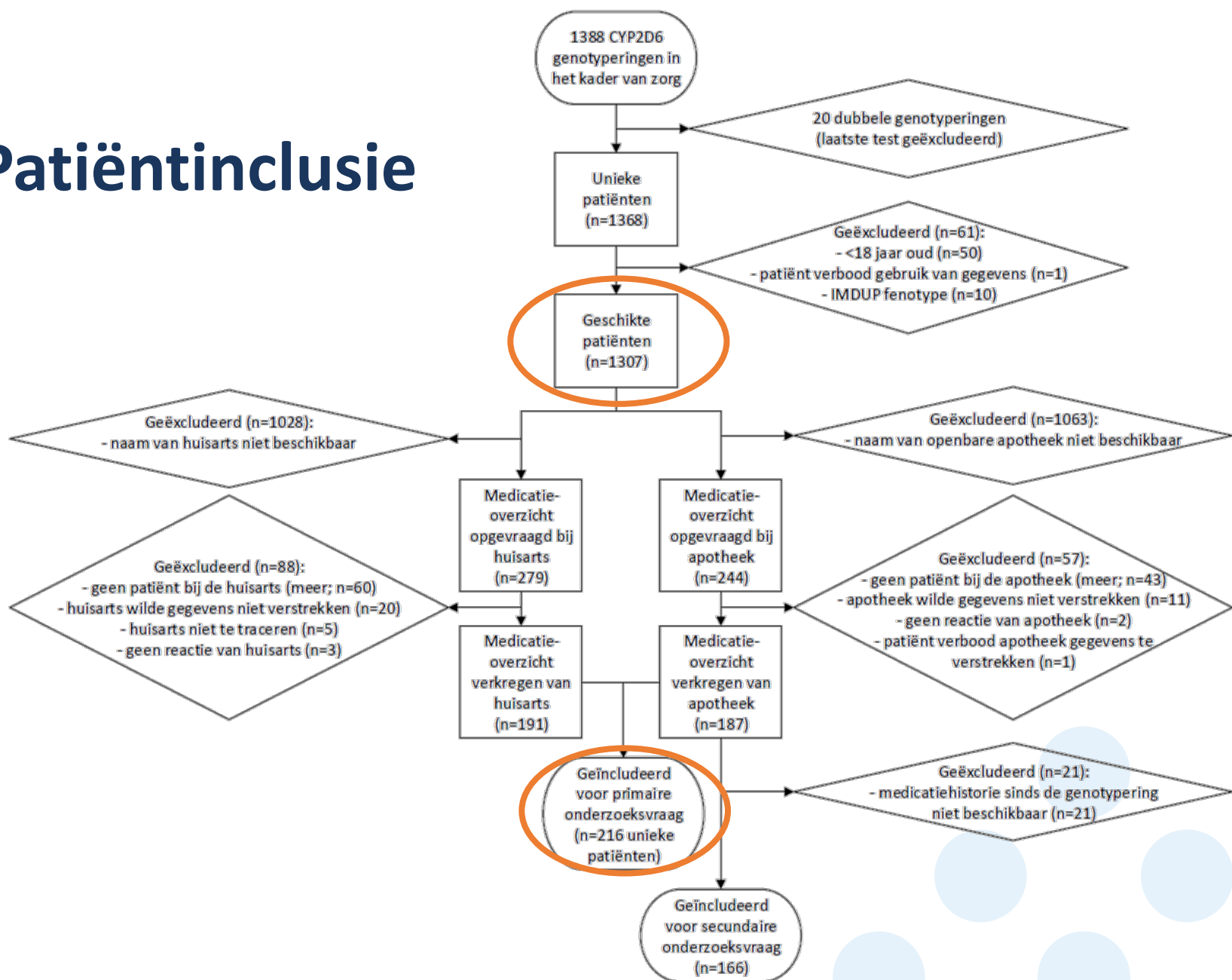
Introductie

Methoden

Resultaten

Conclusies

Patiëntinclusie



Introductie

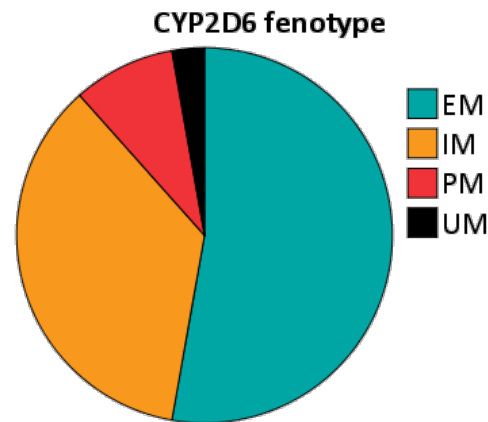
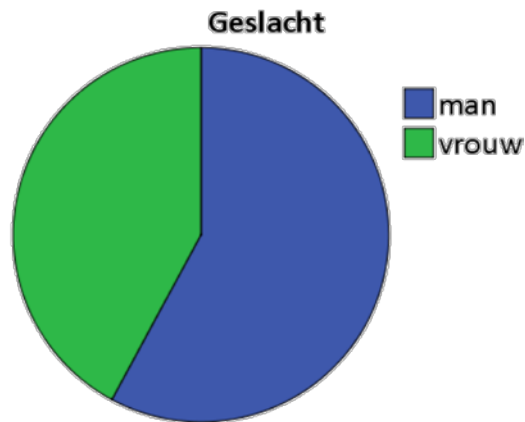
Methoden

Resultaten

Conclusies

Onderzoekssample

- N = 216
- Gemiddelde leeftijd: $41,8 \pm 13,8$ jaar



Overdracht *CYP2D6* geno-/fenotype

- Is de uitslag nog bekend?

	Huisarts	Apotheek	Huisarts en apotheek
Totaal	6/191 (3,1%)	11/187 (5,9%)	6/162 (3,7%)




Overdracht *CYP2D6* geno-/fenotype

- Is de uitslag nog bekend?

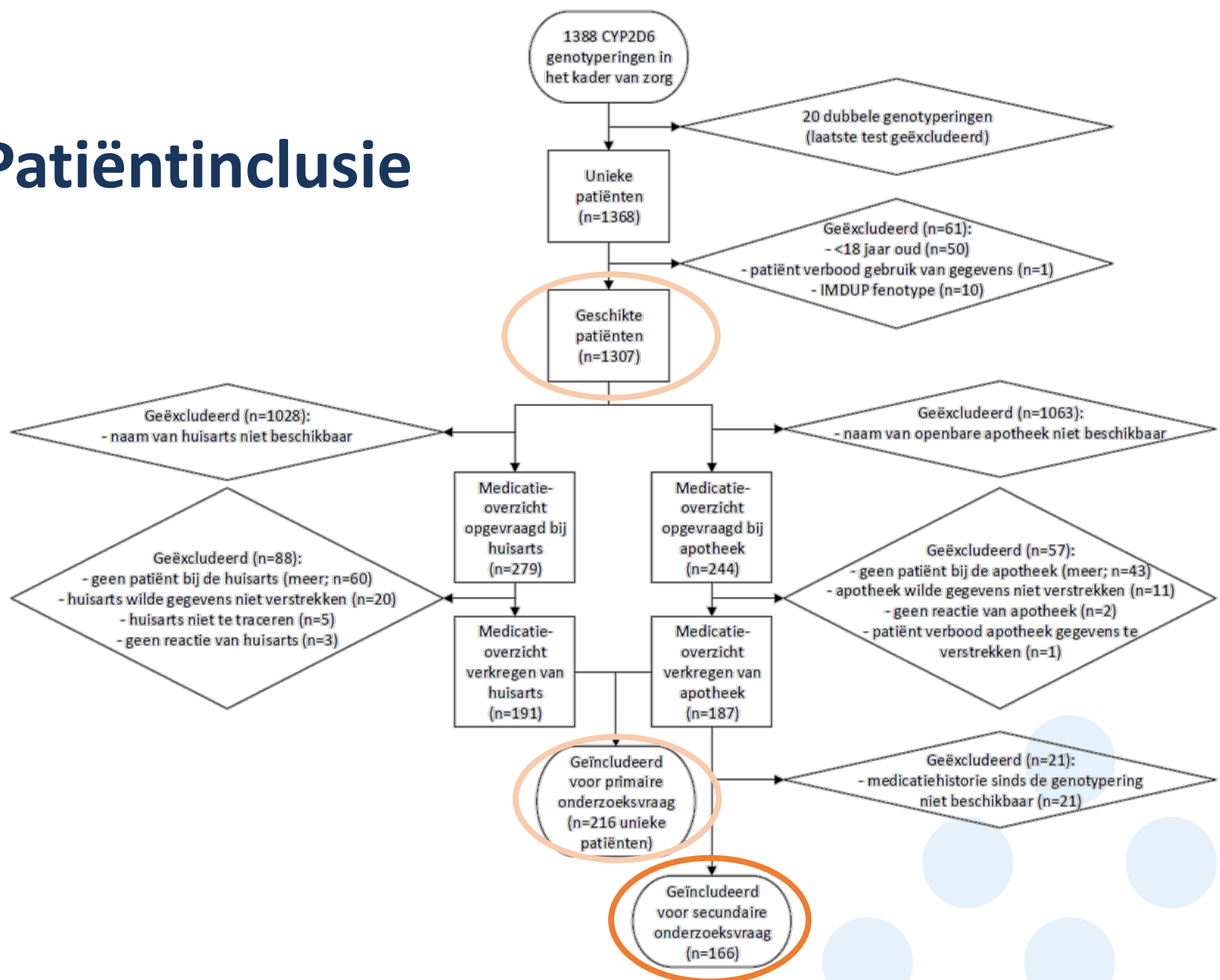
	Huisarts	Apotheek	Huisarts en apotheek
Totaal	6/191 (3,1%)	11/187 (5,9%)	6/162 (3,7%)

	Huisarts	Apotheek	Huisarts en apotheek
EM	0/101 (0%)	0/95 (0%)	0/82 (0,0%)
Non-EM	6/90 (6,7%)	11/92 (12,0%)	6/74 (7,5%)

 $p < 0,010$



Patiëntinclusie



Introductie

Methoden

Resultaten

Conclusies

DDD's/patiëntjaar sinds de genotypering

- 87/166 (52,4%) geen CYP2D6-substraatpsychofarmaca
- Bekend vs. onbekend: collineariteit
- Alternatieve analyse: geen verschil in dosering tussen de fenotypegroepen
 - gecorrigeerd gemiddelde: 183,8 DDDs (95% BI: 57,4-310,3)
 - 253,3 voor PM - 111,7 voor UM (niet lineair: $p=0,514$; niet verschillend: alle $p \geq 0,486$)



Discussie en conclusies

- Genotyperingsuitslagen nauwelijks beschikbaar
- Geen doseringsaanpassingen conform richtlijnen
 - *Sensitiviteitsanalyse zonder CYP2D6-remmers en TDM middelen*

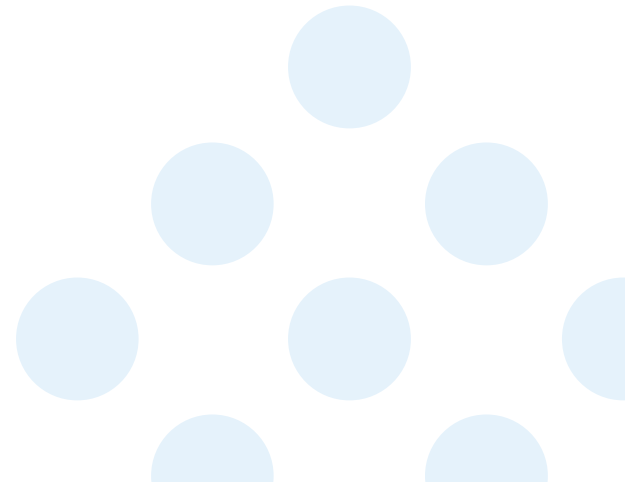


Hoe nu verder?



Gen:	Uitslag:	Metabolisme	Prev.:	Geb. d. Uitgifte
CYP1A2	*1/*1	Normaal	45%	*1C, *1J
CYP2B6	*4/*6	Intermediair	25%	*4, 5, 6, 7
CYP2C9	*1/*2	Normaal	17%	*2, 3
CYP2C19	*1/*1	Intermediair	80%	*2, 3, 17
CYP2D6	*1/*2xN	Ultrasnel	3%	*2, 3, 17
CYP3A4	*1/*1	Normaal	80%	*25 varianten
CYP3A5	*3/*3	Nonexpressor	80%	*1B, 1G, 3-6, 1
BCHE	U/S	Normaal	80%	*3, *6
DPYD	*1/*2A	Intermediair	99%	A, K, F1, F2, H
HLA-B*57:01	NEG	Normaal	2%	*2A
TPMT	*1/*1	Normaal	96%	*2, 3A, 3B, 3C
VKORC1	AA	Gevoelig	89%	-1639G>A

***CYP2D6* genotyperingsuitslagen voor
psychiatrische patiënten zouden standaard
digitaal moeten worden overgedragen van
het lab naar huisarts en apotheek**



Met dank aan:

Wilhelmina Ziekenhuis Assen, afdeling Klinische Farmacie

- Dr. Hans Mulder, hoofd/ziekenhuisapotheker
- Ellen Driever, apotheker
- Tamanna Lashkari, apotheker

UMCG, afdeling Psychiatrie / Warneford Hospital Oxford, dept. of psychiatry / Radboudumc, afdeling Psychiatrie

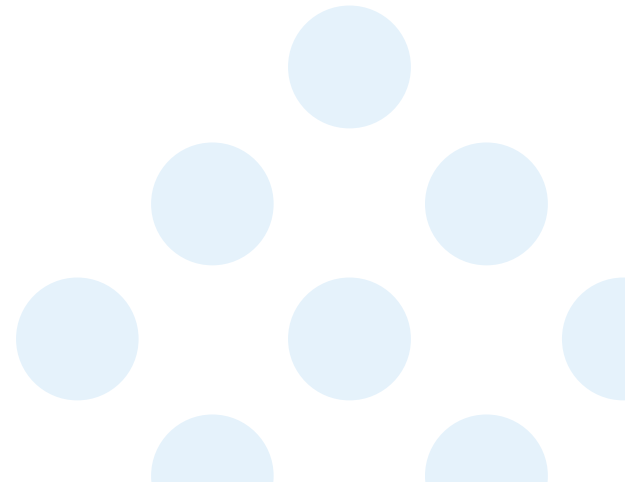
- Dr. Eric Ruhé, psychiater-epidemioloog

Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie / Medisch Centrum Leeuwarden, afdeling Klinische Farmacie en Klinische Farmacologie

- Prof.dr. Eric van Roon, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog

Deelnemende apotheken en huisartsen

Bedankt voor uw aandacht!



Hypotheses

- Overdracht: matig, non-EM > EM
- Dosis:

	Bekend	Niet bekend
Gemiddeld (totaal)	462,5	462,5
PM	200	250
IM	350	400
EM	500	500
UM	800	700